

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hexvix® 85 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur intravesikalen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 85 mg Hexaminolevulinat (als Hexaminolevulinathydrochlorid).

Nach Auflösung in 50 ml Lösungsmittel enthält 1 ml der Lösung 1,7 mg Hexaminolevulinat; dies entspricht einer 8 mmol/l Hexaminolevulinat-Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur intravesikalen Anwendung.

Pulver:
weiß bis gebrochen weiß oder blassgelb
Lösungsmittel:
klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Hexvix-Blaulicht-Fluoreszenz-Zystoskopie wird bei Patienten mit bekanntem oder stark vermutetem Blasenkarzinom als Ergänzung zur Standard-Weißlicht-Zystoskopie zur Diagnose und Verlaufskontrolle von Blasenkarzinom verwendet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Hexvix-Zystoskopie darf nur von medizinischem Fachpersonal, das speziell in Hexvix-Zystoskopie geschult ist, durchgeführt werden. Die Blase sollte vor der Instillation drainiert werden.

Dosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Menschen):

50 ml der zubereiteten 8 mmol/l Lösung (siehe Abschnitt 6.6) werden durch einen Katheter in die Blase instilliert. Die Flüssigkeit sollte etwa 60 Minuten lang in der Blase des Patienten verbleiben.

Nach Entleerung der Blase sollte die zystoskopische Untersuchung unter Blaulicht innerhalb von etwa 60 Minuten begonnen werden. Die zystoskopische Untersuchung sollte nicht später als 3 Stunden nach der Instillation von Hexvix in die Blase durchgeführt werden.

Auch wenn die Retentionszeit in der Blase deutlich unter 1 Stunde liegt, sollte mit der Untersuchung nicht früher als nach 60 Minuten begonnen werden. Es wurde keine minimale Retentionszeit, die zum Informationsverlust der Untersuchung führt, ermittelt.

Für eine optimale Visualisierung wird empfohlen, die gesamte Blase zu untersuchen und zu erfassen, sowohl mit Weißlicht als auch mit Blaulicht, bevor operative Eingriffe vorgenommen werden. Biopsien aller er-

fassten Läsionen sollten normalerweise unter Weißlicht entnommen werden, und die vollständige Resektion sollte durch Umschalten auf Blaulicht überprüft werden.

Es dürfen ausschließlich mit einer CE-Kennzeichnung versehene Zystoskopiegeräte verwendet werden, die mit den erforderlichen Filtern sowohl für die Standard-Weißlicht-Zystoskopie als auch für die Blaulicht(Wellenlänge 380–450 nm)-Fluoreszenz-Zystoskopie ausgestattet sind.

Die während der Zystoskopie angewendeten Lichtdosen können variieren. Normalerweise liegen die Gesamt-Lichtdosen (Weißlicht und Blaulicht) zwischen 180 und 360 J, bei einer Stärke von 0,25 mW/cm².

Kinder und Jugendliche:

Es liegen keine Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten unter 18 Jahren vor.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 gelisteten sonstigen Bestandteile.

Porphyrie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich schwerwiegender anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen sollte immer bedacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Moderne Notfallausrüstung sollte griffbereit zur Verfügung stehen.

Die Erfahrungen zur Sicherheit nach Markteinführung ergaben keine Hinweise darauf, dass die wiederholte Anwendung von Hexvix im Rahmen von Nachuntersuchungen bei Patienten mit Blasenkarzinom ein Risiko darstellt. Es wurden keine speziellen Studien durchgeführt.

Hexaminolevulinat sollte nicht bei Patienten mit hohem Risiko einer Blaseninfektion, z.B. nach einer BCG-Therapie, oder bei mäßiger oder schwerer Leukozyturie angewendet werden. Eine ausgedehnte Blasenentzündung sollte vor der Anwendung des Arzneimittels durch Zystoskopie ausgeschlossen werden. Eine Entzündung kann zur verstärkten Porphyrinbildung und einem erhöhten Risiko für lokale Toxizität bei der Belichtung sowie zu falscher Fluoreszenz führen.

Wenn während der Weißlichtuntersuchung eine ausgedehnte Blasenentzündung diagnostiziert wird, ist eine Blaulichtuntersuchung zu vermeiden.

Bei Patienten, die sich kurze Zeit zuvor einem chirurgischen Eingriff an der Blase unterzogen haben, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten falscher Fluoreszenz im Resektionsbereich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen Wechselwirkungs-Studien mit Hexaminolevulinat durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hexaminolevulinat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen hinsichtlich der Reproduktionstoxizität nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, auf die Anwendung von Hexvix während der Schwangerschaft zu verzichten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Hexaminolevulinat/-Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Hexvix unterbrochen werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Wirkungen auf die weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Zu Wirkungen auf die männliche Fertilität wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten der berichteten Nebenwirkungen waren vorübergehend und leicht oder mäßig ausgeprägt. Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blasenspasmus, von 2,4 % der Patienten berichtet, Dysurie, von 1,8 % der Patienten berichtet, Blasenschmerzen, von 1,7 % der Patienten berichtet, und Hämaturie, von 1,7 % der Patienten berichtet. Aufgrund von früheren Erfahrungen mit Verfahren wie Standard-Zystoskopie und transurethraler Resektion der Blase (TUR-B) wurde das Auftreten der beobachteten Nebenwirkungen erwartet.

Nachfolgende Tabelle enthält Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Spontanberichten. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse geordnet, die Häufigkeit wird wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 2

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Zystitis, Sepsis, Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Leukozytenzahl erhöht, Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktoider Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Gicht
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Bilirubin (im Serum) erhöht, hepatisches Enzym erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Blasenspasmus, Blasenschmerzen, Dysurie, Harnverhaltung, Hämaturie
	Gelegentlich	Harnröhrenschmerzen, Pollakisurie, Harndrang, Erkrankung der Harnwege
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Balanitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Pyrexie
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Schmerzen nach dem Eingriff
	Gelegentlich	Postoperatives Fieber

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzugeben

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Bei verlängerter Instillationsdauer von mehr als 180 Minuten (das Dreifache der empfohlenen Instillationszeit), in einem Fall von 343 Minuten, wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet. In den Dosisfindungsstudien, bei denen das Doppelte der empfohlenen Hexaminolevulinat-Konzentration verwendet wurde, sind keine unerwünschten Ereignisse berichtet worden.

Es liegen keine Erfahrungen mit einer höheren als der empfohlenen Lichtintensität bzw. mit verlängerter Lichtexposition vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Diagnostika, ATC-Code: V04CX

In vitro Studien haben nach einer Hexaminolevulinat-Exposition eine erhebliche Bildung von Porphyrin-Fluoreszenz in malignem Urothel gezeigt.

Beim Menschen wurde gezeigt, dass im Vergleich zu normalem Blasenurothel mit Hexvix eine höhergradige Akkumulation von Porphyrinen in Läsionen auftritt. Nach der Instillation von Hexvix über 1 Stunde und anschließender Beleuchtung mit Blaulicht können Tumoren durch Fluoreszenz gut sichtbar gemacht werden.

Die klinischen Studien mit Hexvix umfassten 1072 beurteilbare Patienten mit bekanntem Blasenkarzinom oder starkem Verdacht auf Blasenkarzinom, die einer Weißlicht- und anschließender Blaulicht-Zystoskopie und einer Biopsie unterzogen wurden.

In den klinischen Studien wurde bekanntes oder vermutetes Blasenkarzinom bei den Patienten anhand von Zystoskopie oder positiver Urinzytologie diagnostiziert.

In Studien bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für CIS wurden nach einer Blaulicht-Zystoskopie signifikant mehr CIS und papilläre Läsionen erkannt, im Vergleich zur Standard-Weißlicht-Zystoskopie. Die Erkennungsquote für CIS betrug 49,5 % bei der Standard-Weißlicht-Zystoskopie und 95,0 % bei Blaulicht-Zystoskopie, und die Erkennungsquote für papilläre Läsionen lag zwischen 85,4 % und 94,3 % bei Weißlicht- bzw. zwischen 90,6 % und 100 % bei der Blaulicht-Zystoskopie.

In einer der oben genannten Studien sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Patientenbehandlung in Übereinstimmung

mit den Empfehlungen der European Association of Urology auf die Behandlung von oberflächlichem Blasenkarzinom hat. Bei 17 % der Patienten führten die Befunde nach einer Blaulicht-Zystoskopie zu einer vollständigeren Therapie, und bei 5,5 % der Patienten wurde bei ausschließlicher Verwendung von Blaulicht-Zystoskopie eine weniger vollständige Therapie festgestellt. Die Gründe für eine vollständigere Therapie waren eine im Vergleich zur Standard-Zystoskopie bessere Tumorerkennung, darunter eine größere Anzahl von pTa-Läsionen (bei 20 % der Patienten), mehr CIS-Läsionen (14 %) und mehr pT1-Läsionen (11 %), die nur mittels Hexvix-Zystoskopie entdeckt wurden.

Eine randomisierte Weißlicht-Vergleichsstudie wurde bei Patienten mit papillären Tumoren und erhöhtem Rezidivrisiko durchgeführt. Ein Abgleich innerhalb der Patienten hat gezeigt, dass insgesamt 16,4 % (47/286) der Patienten mit pTa/pT1-Läsionen, weitere Läsionen hatten, die nur mittels Hexvix-Blaulicht-Zystoskopie entdeckt wurden. Patienten mit pTa/pT1-Läsionen wurden für 9 Monate nach Zystoskopie nachbeobachtet. Dabei war in der ITT-Population, bei der für alle Patienten mit fehlenden Daten ein Rezidiv angenommen wurde, der Anteil der Patienten mit Rezidiv in der Hexvix-Gruppe (47 %, 128/271) niedriger als in der Gruppe, die nur mit Weißlicht-Zystoskopie (56,1 %, 157/280) untersucht wurde. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Studiendaten war zu hoch (56/128 und 59/157, in der Hexvix- bzw. Kontroll-Gruppe), um die Unterschiede als statistisch gesichert ($p = 0,03 - 0,06$, abhängig vom Umgang mit fehlenden Daten) betrachten zu können. Von 86 % der Patienten waren weitere Daten aus der Nachbeobachtung verfügbar. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 53 Monate in der Gruppe, die nur mit Weißlicht untersucht wurde bzw. 55 Monate in der Hexvix-Gruppe. Bei den Patienten in der Hexvix-Gruppe war die mediane Zeit bis zum Rezidiv bzw. das rezidivfreie Überleben 7 Monate länger (16 Monate in der Hexvix-Gruppe im Vergleich zu 9 Monaten in der Weißlicht-Gruppe, $p = 0,04 - 0,06$, abhängig vom Umgang mit fehlenden Daten und Todesfällen).

Die Gesamtquote falsch positiver Läsionsbefunde war nach einer Blaulicht-Zystoskopie erhöht, 17,3 % bei Weißlicht-Zystoskopie und 21,9 % bei Blaulicht-Zystoskopie.

Wirkmechanismus:

Nach intravesikaler Instillation von Hexaminolevulinat kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von Porphyrinen in Blasenwandläsionen. Die intrazellulären Porphyrine (einschließlich PpIX) sind photoaktive, fluoreszierende Verbindungen, die bei Blaulichtexzitation rotes Licht ausstrahlen. Infolge dessen leuchten prämaligine und maligne Läsionen vor einem blauen Hintergrund rot. Falsche Fluoreszenz kann bei Entzündungen auftreten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In vivo Autoradiographiestudien an Ratten zeigten nach intravesikaler Anwendung hohe

Konzentrationen von Hexaminolevulinat in der Blasenwand.

Nach intravesikaler Instillation von radioaktiv markiertem Hexaminolevulinat bei gesunden Probanden betrug die systemische Bioverfügbarkeit der Gesamtradioaktivität etwa 5–10 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien an Ratten und Hunden haben keine Hinweise auf Risiken einer systemischen Toxizität erbracht.

An Ratten und Hunden wurden siebentägige Studien zur intravesikalen Verträglichkeit ohne Lichtexposition durchgeführt. Bei der Studie an Ratten traten Fälle von Leukozytose auf, was auf eine entzündungsfördernde Aktivität von Hexaminolevulinat hindeutet. Fälle von Azotämie, rot gefärbtem Urin und Gewichtsverlust wurden ebenfalls beobachtet. Bei den mit Hexaminolevulinat behandelten Hunden traten Übergangszell-Hyperplasie und Basophilie im Harnwegsepithel geringfügig häufiger auf und waren geringfügig stärker ausgeprägt.

Ein lokaler Lymphknoten-Assay an Mäusen hat gezeigt, dass Hexaminolevulinat potenziell eine Hautsensibilisierung verursachen kann.

Die potenzielle Genotoxizität wurde *in vitro* an pro- und eukaryotischen Zellen mit und ohne photoaktivierende Lichtexposition sowie *in vivo* untersucht. Alle Studien zum genotoxischen Potenzial waren negativ (Ames-Test, TK-Assay, *in vivo* Mikronukleus-Zellmodell, Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen und Comet-Assay an Vesikelproben aus einer Studie an Hunden zur lokalen Verträglichkeit mit Blaulichtaktivierung).

Die Reproduktionstoxizität wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Die embryofetale Mortalität, das fetale Gewicht und die Häufigkeit von fetalen Abweichungen und Varianten, einschließlich Parameter der skelettalen Ossifikation, zeigten keine offensichtliche Wirkung der Behandlung. In Untersuchungen an Ratten wurden keine Wirkungen auf die weibliche Fertilität und auf die frühe Embryonalentwicklung beobachtet.

Karzinogenitätsstudien wurden mit Hexaminolevulinat nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Keine

Lösungsmittel:

Dinatriumphosphat-Dihydrat
Kaliumdihydrogenphosphat
Natriumchlorid
Salzsäure
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Auflösung im Lösungsmittel: Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung wurde für 2 Stunden bei 2 °C–8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort angewendet werden. Falls es nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die nicht länger als 2 Stunden bei 2 °C–8 °C betragen sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit einer 10 ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas vom Typ I mit Butyl-Gummistopfen, die das Pulver enthält, sowie einer 50 ml-Polypropylen-Flasche, oder einer 50 ml-Spritze aus Cyclo-Olefin-Copolymer mit Kolben und Stopfen aus Brombutyl-Gummi, die das Lösungsmittel enthält.

Packungsinhalt:

Packung bestehend aus 1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Polypropylen-Flasche mit Lösungsmittel

Packung bestehend aus 1 Durchstechflasche und einer Fertigspritze mit Lösungsmittel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Hexaminolevulinat kann durch Hautkontakt eine Sensibilisierung verursachen.

Hinweise zur Handhabung für den Apotheker und andere im Gesundheitswesen tätige Personen:

Alle Schritte sind mit steriles Gerät und unter aseptischen Bedingungen auszuführen.

Nachfolgend ist eine kurze Anleitung zur Rekonstitution aufgeführt. Ausführliche Anleitung, siehe Gebrauchsinformation Abschnitt „Hinweise für die Handhabung“.

1. Mit einer 50-ml Spritze werden 10 ml des Lösungsmittels in die Durchstechflasche mit Hexvix-Pulver injiziert, sodass diese zu $\frac{3}{4}$ mit dem Lösungsmittel gefüllt ist.
2. Ohne die Spritze von der Durchstechflasche zu entfernen, werden die Durchstechflasche mit dem Pulver und die Spritze festgehalten und vorsichtig geschüttelt, um das Pulver vollständig aufzulösen.
3. Die Lösung mit dem aufgelösten Hexvix wird aus der Durchstechflasche vollständig in die Spritze aufgezogen und der Inhalt der Spritze vorsichtig gemischt.

4. Die leere Durchstechflasche wird von der Spritze abgezogen und verworfen.

5. Hexvix ist nun rekonstituiert und gebrauchsfertig. Die so hergestellte Lösung ist klar bis leicht opalisierend und farblos bis blassgelb.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma GmbH
Willy-Brandt-Str. 3
76275 Ettlingen
Tel.: 07243 184-80
Fax: 07243 184-39

8. ZULASSUNGSNUMMER

62171.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20.03.2006

Datum der Verlängerung der Zulassung:
17.09.2009

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig